

**UNTERSUCHUNGEN ZUR
THERAPEUTISCHEN WIRKSAMKEIT EINES NEUEN
ORALEN ANTIDIABETIKUMS
DER SULFONYLHARNSTOFFREIHE (GLIPIZID)**

Karin Wittmann-Englhard

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554611_0052

Aus der Forschergruppe Diabetes und aus der III. Medizinischen
Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing

UNTERSUCHUNGEN ZUR
THERAPEUTISCHEN WIRKSAMKEIT EINES NEUEN ORALEN ANTIDIABETIKUMS
DER SULFONYLHARNSTOFFREIHE (GLIPIZID)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde an der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Karin Wittmann-Englhard aus München

München 1978

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät München der
Universität München

Berichterstatter : Priv.Doiz.Dr.M.Haslbeck
Mitberichterstatter : Prof.Dr.H.Mehnert
Dekan : Prof.Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung : 17.10.1978



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung.....	1
2. Material und Methodik.....	3
2.1. Untersuchungsgut.....	3
2.1. 1. ambulante Patienten.....	3
2.1. 2. stationäre Patienten.....	4
2.2. Chemische Methoden.....	5
2.3. Statistische Methoden.....	6
2.4. Abkürzungen.....	7
3. Ergebnisse.....	8
3.1. Untersuchungen bei ambulanten Patienten nach Verabreichung von Glipizid.....	9
3.2. Untersuchungen bei stationären Patienten nach Verabreichung von Glipizid.....	20
4. Diskussion.....	31
4.1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums.....	31
4.2. 1. Diskussion der eigenen Ergebnisse bei ambulanten Patienten.....	35
4.2. 2. Diskussion der eigenen Ergebnisse bei stationären Patienten.....	38
5. Zusammenfassung.....	40
6. Literaturverzeichnis.....	42

1. Einleitung

Seit Einführung der Sulfonamidderivate - insbesondere der Untergruppe der blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe - sind über zwanzig Jahre vergangen (4, 17, 39, 40, 48). In dieser Zeit wurde eine große Zahl neuer Sulfonylharnstoffderivate entwickelt, von denen nur einige Eingang in die Klinik fanden. Gegenüber den älteren Präparaten Carbutamid, Tolbutamid und Chlorpropamid zeichnen sich die neuen Präparate durch eine Dosierung im Milligrammbereich bei teilweise stärker blutzuckersenkendem Effekt aus (4, 7, 8, 16, 40). So unterscheiden sich z. B. Tolbutamid und Glibenclamid um das hundert- bis zweihundertfache in der täglich verabreichten Erhaltungsdosis. Weitere Unterschiede verschiedener Sulfonamidabkömmlinge liegen in der Elimination aus dem menschlichen Organismus, die ebenfalls therapeutisch berücksichtigt werden muß (1, 2, 4, 8, 10, 18, 24, 28, 38).

Orale Antidiabetika der Sulfonylharnstoffreihe erhalten durch die neuere Entwicklung auf dem Gebiet der Biguanidtherapie ein vermehrtes Gewicht, da sie nach Absetzen der Biguanide wegen bestehender Kontraindikationen und einem teilweisen Verbot neben der Behandlung mit Diät allein die einzige Möglichkeit einer Therapie mit oralen Antidiabetika bleiben (52). Ein neues Sulfonylharnstoffderivat (Glipizid : $N\text{-}\{4\text{-}\{B\text{-(5-Methyl-pyrazine-2-carboxamido)-ethyl}\}\text{-benzene-sulphonyl}\}\text{-N-cyclohexyl-urea}\}$) wurde von Ambrogi e.a. (1, 2) synthetisiert und als eine stark blutzuckersenkende Substanz beschrieben. Die Ergebnisse einer multizentrischen Studie an 1064

Patienten unter der Leitung von Emanuelli e.a. (9) bestätigten die Ergebnisse von Ambrogi. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es nun, das neue Sulfonylharnstoffderivat Glipizid an einem Kollektiv ambulanter und stationärer Patienten auf seine Wirksamkeit im Vergleich zu anderen eingeführten Präparaten sowie auf mögliche Nebeneffekte hin zu untersuchen.

2. Material und Methodik

2.1 Untersuchungsgut

2.1.1. ambulante Patienten

Die Untersuchungen wurden bei 49 Patienten aus der Diabetikerambulanz der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing (Schwerpunkt Stoffwechsel und Endokrinologie) durchgeführt. 30 Patienten waren weiblichen Geschlechts, 19 Patienten männlichen Geschlechts. Die Angaben über die Diabetesdauer schwankten zwischen 1 und 26 Jahren. Alle Patienten waren Übergewichtig. Das Durchschnittsalter lag bei 66 (57 bis 75 Jahre). Die Patienten, die einen sogenannten Diabetes vom Erwachsenentyp hatten, waren unterschiedlich vorbehandelt:

Neben Diät erhielten 15 Patienten Glibenclamid, 8 Patienten Glibornurid, 3 Patienten Glisoxepid, 8 Patienten Gliquidon, 1 Patient Glykodiazin, 9 Tolbutamid und 5 waren mit Diät allein eingestellt. Vor Beginn der Umstellung auf Glipizid lagen von jedem Patienten die Werte von mindestens drei Untersuchungsterminen in ca. vierwöchentlichem Abstand vor. Die Prüfperiode mit Glipizid erstreckte sich über 20 Wochen. Die Patienten wurden im Abstand von ca. vier Wochen zur Kontrolle einbestellt. Auf den Prüfungsprotokollen wurde zu jedem Untersuchungstermin ein postprandialer Blutzuckerwert, das Ergebnis der Testung des 24-Stunden-Sammelharns auf Glucose (quantitativ) und Aceton (semiquantitativ), das Körpergewicht und eventuell aufgetretene Nebenwirkungen vermerkt.

2.1.2. stationäre Patienten

31 (26 weibliche, 5 männliche) Patienten wurden stationär in der III. Medizinischen Abteilung untersucht.

Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei 64 kg (59 bis 69 kg) bei einer mittleren Größe von 160 cm (156 cm bis 168 cm), entsprechend 14 % Übergewicht gegenüber dem Idealgewicht. Die Angaben über die Diabetesdauer waren unterschiedlich und bewegten sich zwischen 1 und 13 Jahren. Zusätzlich zur Diabetesdiät erhielten 14 Patienten Glibenclamid, 4 Glisoxepid, 4 Glibornurid, 2 Rastinon und 7 Patienten waren mit Diät allein eingestellt. Die Patienten erhielten diese Therapie in einer Vorperiode von 5 Tagen und in einer gleich langen Nachperiode. Dazwischen lag eine Prüfperiode von 9 Tagen, in der neben Diät unterschiedliche Dosen von Glipizid verabreicht wurden. Zu Beginn der Vorperiode wurden folgende Blutuntersuchungen durchgeführt: SGOT, SGPT, gamma-GT, Gesamteiweiß, Elektrophoresediagramm, Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Harnstoff, Kreatinin, Cholesterin, Triglyceride. Der Urin wurde auf Eiweiß, Erythrozyten und Leukozyten untersucht. Pathologische Werte wurden am nächsten Tag noch einmal überprüft. Während der Prüfperiode mit Glipizid wurden alle genannten Parameter kontrolliert. Pathologische Ergebnisse wurden wie in der Vorperiode am nächsten Tag nachgeprüft. In der Vorperiode, Prüfperiode und Nachperiode wurden täglich zwei postprandiale Blutzuckerwerte bestimmt. Zudem wurde der in drei Portionen gesammelte Urin (6 bis 12 h, 12 bis 18 h, 18 bis 6 h) auf Zucker quantitativ und auf Aceton semiquantitativ untersucht.

2.2. Chemische Methoden

Der Blutzucker wurde enzymatisch aus Kapillarblut, das unmittelbar nach Entnahme enteiweißt wurde, mit Hexokinase/Glucose-6-phosphat-dehydrogenase bestimmt (10). Die Urinproben wurden nach Testung auf Spezifität mittels Teststreifen auf enzymatischer Basis (Glukotest Boehringer) quantitativ mit einem Digital-Polarimeter (Zeiss DLD 3) untersucht. Die anderen klinisch-chemischen Parameter wurden mit üblichen Methoden (Eel-Cornig 165, Eel-Flammenphotometer 449, Eppendorf-Automat 5010) bestimmt. Die Untersuchung des Urins erfolgte mit dem Zeiss-Binocular-Mikroskop. Die Bestimmung der Erythrozyten, des Hämoglobins, der Leukozyten und der Thrombozyten wurde mit gängigen Techniken (Coulter-Counter, Modell DN, Neubauer Zellkammer) durchgeführt.

2.3 Statistische Methoden

Die Berechnung der Auswertung erfolgte nach folgenden statistischen Methoden:

Ergebnisse wurden bei $p \leq 0,05$ als signifikant bewertet. Die Überprüfung der Stichproben auf Normalität wurde mit dem Chi-Quadrat-Anpassungstest und dem Kolmogoroff-Smirnoff-Test durchgeführt (11,27).

Aufgrund teilweise kleiner Stichprobenumfänge wurde die Auswertung mittels nonparametrischer, statistischer Testverfahren (Modifikation des Wilcoxon-Tests: Pratt-Test) mit den Vorteilen der Berücksichtigung der Nullwerte und Ausreißerwerte und ohne der Voraussetzung der Symmetrie der Differenzen vorgenommen (11, 27).

2.4. Zeichenerklärungen und Abkürzungen

x	:	Einzelwert
$\bar{x}$	:	Mittelwert
S	:	Standardabweichung des Einzelwertes
S.E.M.	:	Standardabweichung des Mittelwertes
t	:	relative Wahrscheinlichkeit nach Student
p	:	absolute Wahrscheinlichkeit

Normalbereich		
SGOT	:	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase : bis 19 E/l
SGPT	:	Glutamat-Pyruvat-Transaminase : bis 24 E/l
γ -GT	:	-Glutamyltranspeptidase : bis 21 E/l
AP	:	Phosphatase alkalisch : bis 190 E/l
Gesamteiweiß	:	6,5 - 8,5 g/dl
Hämoglobin	:	14,0 - 16,0 g/dl
Erythrozyten	:	4,0 - 5,0 Mio./mm ³
Leukozyten	:	5000-8000 Mio./mm ³
Thrombozyten in tausend	:	120 - 250 pro mm ³
Harnstoff	:	20 - 50 mg/dl
Harnsäure	:	3,0-7,0 mg/dl
Creatinin	:	0,7-1,2 mg/dl
Cholesterin	:	bis 220 mg/dl
Triglyceride	:	50 - 200 mg/dl

3. ERGEBNISSE

3.1. Untersuchungen bei ambulanten Patienten nach Verabreichung von Glipizid

Es wurden 3 Untersuchungszeitpunkte der Vorperiode mit unterschiedlicher Vorbehandlung 6 Untersuchungsterminen der Prüfperiode mit Glipizid gegenübergestellt. Die Blutzuckerwerte aller Patienten sind über den gesamten Zeitraum starken Schwankungen unterworfen, bleiben jedoch in der Tendenz bis auf folgende Ausnahmen konstant:

1. Fall Nr. 23:

Der Patient war mit 8 mg Glisoxepid pro Tag vorbehandelt. Die Blutzuckerwerte fielen von 147 auf 92 mg/100 ml. Wegen eines Ereignisses, das retrospektiv als Hypoglykämie gedeutet wurde, wurde die Medikation von Glipizid abgesetzt.

2. Fall Nr. 39:

Der Diabetes mellitus der Patientin war mit Diät und Glycodiazin gut eingestellt. Nach Umstellung auf Glipizid sanken die Blutzuckerwerte zunächst auf 64 mg/100 ml, um dann bei der nächsten Untersuchung auf 241 mg/100 ml zu steigen, was eine Umsetzung auf die Vormedikation veranlaßte.

3. Fall Nr. 24:

Vermutlich infolge von Diätfehlern stiegen die Blutzuckerwerte von 125 auf 295 mg/100 ml, was die Umstellung auf Insulin erforderlich machte.

4. Fall Nr. 32:

Die Patientin war mit Glibenclamid vorbehandelt. Nach Umstellung auf Glipizid (15 mg/die) entgleisten die Blutzuckerwerte der Patientin mit Werten bis 330 mg/100 ml. Die Patientin erhielt deshalb wieder Glibenclamid.

5. Fall Nr. 46:

Der Patient war mit Glibornurid (25 mg/die) vorbehandelt. Die Blutzuckerwerte waren mit Werten zwischen 151 und 267 mg/100 ml nicht zufriedenstellend. Die Umstellung auf Glipizid brachte eher eine Verschlechterung mit sich, die sich auch nach einer Dosiserhöhung auf 15 mg/die nicht änderte. Eine eingetretene Acetonurie erzwang die Umstellung auf Insulin.

Die Blutzuckerwerte der übrigen vierundvierzig Patienten zeigen keine überzufälligen Schwankungen. Die Mittelwerte bewegen sich zwischen 174 und 185 mg/100 ml. Gleiches gilt für das Verhalten der jeweiligen Körpergewichte, die zwar niveaumäßig verschieden, intraindividuell jedoch nahezu unverändert bleiben. Wenn man die zu sämtlichen Kontrollzeitpunkten gemessenen Blutzuckerwerte in Beziehung setzt, zeigt sich eine schwache negative Abhängigkeit in dem Sinne, daß höhere Blutzuckerwerte bei Personen mit geringem Übergewicht häufiger vorkommen als umgekehrt. Die bei den ambulanten Patienten im Durchschnitt verabreichten Glipizid-Dosen steigen tendenziell leicht an, allerdings nimmt gleichzeitig die Standardabweichung der Werte ebenfalls zu (Tab. 1 a - 1 f). Insgesamt

samt sind Dosis-Reduktionen wesentlich weniger häufig, als Dosis-Erhöhungen. Die geringste verabreichte Glipizid-Dosis pro Tag betrug 2,5 mg, die höchste 20 mg pro Tag. Die Dosen 10 und 15 mg wurden am häufigsten verabreicht. Eine Abhängigkeit zwischen Blutzuckerhöhe und verabreichten täglichen Dosen ist nur bis zu der Dosis von 15 mg Glipizid pro die erkennbar.

Gruppiert man das gesamte Patientengut nach der jeweiligen Vorbehandlung, so zeigt sich Folgendes (Tab. 1 a - 1 f): Die höchsten Blutzuckerwerte vor Beginn der Glipizidbehandlung sind mit 215 ± 34 mg/100 ml in der Gruppe der diätetisch vorbehandelten Patienten ($n = 5$) festzustellen. Dies ist auch die einzige Gruppe, in der signifikante Blutzuckersenkungen unter Glipizid-Therapie zum 4. und 5. Kontrollzeitpunkt festzustellen sind ($p < 0.05$).

Die meisten Patienten waren mit Glibenclamid ($n = 15$) vorbehandelt. In dieser Gruppe sind als einziger zu den Zeitpunkten 3, 5 und 6 unter Glipizid-Medikation signifikante Blutzuckererhöhungen gegenüber der Vorperiode zu verzeichnen (Tab. 1 c). Glucosurien sind bei der ersten Kontrolluntersuchung nach Beginn der Glipizid-Therapie bei 7 Patienten vermehrt zu verzeichnen ($p < 0.05$). Sporadische Acetonurien treten bei 2 Patienten ab dem zweiten Kontrollzeitpunkt auf. Überzufällige Gewichtsveränderungen waren während des gesamten Untersuchungszeitraums nicht zu beobachten.

In allen anderen Gruppen waren während der Prüfperiode keine

signifikanten Änderungen der Blutglucosekonzentrationen im Vergleich zur Vorperiode nachweisbar (Tabl. 1 b, 1 d, 1 e, 1 f).

Nebenwirkungen:

Bei einer Patientin (Fall Nr. 34) traten Symptome einer Hypoglykämie nach einer Glipizid-Dosis von 15 mg/die auf. Diese Patientin hatte zuvor 10 mg Glibenclamid pro Tag erhalten. Bei einer dritten Patientin traten nach der 3. Untersuchung unter Glipizid Magenschmerzen auf. Die Glipizid-Dosis betrug zu diesem Zeitpunkt 7,5 mg/die. Auch diese Patientin war zuvor mit Glibenclamid beschwerdefrei behandelt worden (10 mg pro Tag).

In beiden Fällen wurde Glipizid abgesetzt und die vorherige Therapie weitergeführt.

Zusammenfassend ist festzustellen:

Bei den 49 ambulant behandelten Diabetikern wurden nach der jeweiligen Vorbehandlung Gruppen gebildet. In der Gruppe, die mit Glibenclamid vorbehandelt war, zeigten sich signifikante Blutzuckererhöhungen unter der Glipizid-Medikation. Hingegen waren die Blutzuckerwerte in der Gruppe, die mit Diät allein vorbehandelt war, unter der Therapie mit Diät und Glipizid signifikant niedriger als unter Diät allein. Gegenüber allen anderen verglichenen Sulfonylharnstoffderivaten waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Bei einer Patientin

wurde eine Hypoglykämie und bei einer anderen Patientin akut auftretende Magenbeschwerden beobachtet.

Tab. 1 a

Verhalten der Blutglucose, des Körpergewichtes und der täglich verabreichten Glipizidmengen bei ambulanten, mit Diät alleine vorbehandelten Diabetikern

Vorperiode (mit alleiniger diätetischer Therapie)

	n	$\bar{x}$	$\pm$ S.E.M.
1. Blutglucose mg/100 ml	5	187	36,802
1. Körpergewicht in kg	5	71	5,930
2. Blutglucose mg/100 ml	5	213	23,720
2. Körpergewicht in kg	5	71	5,693
3. Blutglucose mg/100 ml	5	214	13,764
3. Körpergewicht in kg	5	71	5,650

Untersuchungsperiode (mit Diät und Glipizidbehandlung)

Blutglucose mg/100 ml	5	179	20,125
1. Körpergewicht in kg	4	70	7,322
Glipizid mg/Tag	5	7,00	1,224
Blutglucose mg/100 ml	5	179	18,587
2. Körpergewicht in kg	4	68	5,943
Glipizid mg/Tag	5	7,00	1,224
Blutglucose mg/100 ml	5	174	13,854
3. Körpergewicht in kg	2	65	0,500
Glipizid mg/Tag	5	8,00	2,000
Blutglucose mg/100 ml	5	140	14,949
4. Körpergewicht in kg	3	71	10,378
Glipizid mg/Tag	5	7,50	2,236
Blutglucose mg/100 ml	5	153	14,647
5. Körpergewicht in kg	3	75	9,253
Glipizid mg/Tag	5	6,50	2,179
Blutglucose mg/100 ml	5	177	21,900
6. Körpergewicht in kg	3	63	3,146
Glipizid mg/Tag	5	6,00	2,318

⁺ Kontrollen im Abstand von vier Wochen

Tab. 1 b

Verhalten der Blutglucose, des Körpergewichtes und der täglich verabreichten Glipizidmengen bei ambulanten, mit Tolbutamid und Diät vorbehandelten Diabetikern

Vorperiode (mit Diät und Tolbutamidbehandlung)

	n	$\bar{x}$	$\pm$ S.E.M.
Blutglucose mg/100 ml	9	166	9,133
†. Körpergewicht in kg	9	67	3,106
Tolbutamid mg/Tag	9	1055	194,4
Blutglucose mg/100 ml	9	174	11,245
2. Körpergewicht in kg	9	67	2,967
Tolbutamid mg/Tag	9	1055	194,4
Blutglucose mg/100 ml	9	174	10,876
3. Körpergewicht in kg	9	67	3,075
Tolbutamid mg/Tag	9	1055	194,4

Untersuchungsperiode (mit Diät und Glipizidbehandlung)

Blutglucose mg/100 ml	9	168	13,531
†. Körpergewicht in kg	8	67	3,028
Glipizid mg/Tag	9	8,33	1,178
Blutglucose mg/100 ml	9	183	16,196
2. Körpergewicht in kg	8	67	2,654
Glipizid mg/Tag	9	8,61	1,508
Blutglucose mg/100 ml	9	174	9,623
3. Körpergewicht in kg	8	67	2,693
Glipizid mg/Tag	9	9,16	1,863
Blutglucose mg/100 ml	9	162	15,135
4. Körpergewicht in kg	9	66	2,551
Glipizid mg/Tag	9	9,72	2,142
Blutglucose mg/100 ml	9	170	12,408
5. Körpergewicht in kg	9	66	2,639
Glipizid mg/Tag	9	10,27	2,060
Blutglucose mg/100 ml	9	167	11,522
6. Körpergewicht in kg	8	67	3,056
Glipizid mg/Tag	9	10,27	2,060

† Kontrollen im Abstand von vier Wochen

Tab. 1 c

Verhalten der Blutglucose, des Körpergewichtes und der täglich verabreichten Glipizidmengen bei ambulanten, mit Glibenclamid und Diät vorbehandelten Diabetikern

Vorperiode (mit Diät und Glibenclamidbehandlung)

	n	$\bar{x}$	$\pm$ S.E.M.
Blutglucose mg/100 ml	15	179	14,002
1. Körpergewicht in kg	15	69	2,432
Glibenclamid mg/Tag	15	10,83	0,965
Blutglucose mg/100 ml	15	173	14,276
2. Körpergewicht in kg	15	69	2,258
Glibenclamid mg/Tag	15	10,67	1,048
Blutglucose mg/100 ml	15	173	14,391
3. Körpergewicht in kg	15	68	2,154
Glibenclamid mg/Tag	15	10,66	1,048

Untersuchungsperiode (mit Diät und Glipizidbehandlung)

Blutglucose mg/100ml	15	196	9,222
1. Körpergewicht in Kg	14	68	2,287
Glipizid mg/Tag	15	12,83	1,167
Blutglucose mg/100 ml	15	182	10,080
2. Körpergewicht in kg	13	68	2,564
Glipizid mg/Tag	15	14,00	1,000
Blutglucose mg/100 ml	13	192	10,737
3. Körpergewicht in kg	10	68	3,063
Glipizid mg/Tag	13	13,84	1,375
Blutglucose mg/100 ml	12	177	12,263
4. Körpergewicht in kg	10	69	3,030
Glipizid mg/Tag	12	15,20	1,086
Blutglucose mg/100 ml	11	197	16,481
5. Körpergewicht in kg	9	67	4,554
Glipizid mg/Tag	11	15,22	1,189
Blutglucose mg/100 ml	11	189	16,006
6. Körpergewicht in kg	11	69	2,865
Glipizid mg/Tag	11	15,22	1,189

+ Kontrollen im Abstand von vier Wochen

Tab. 1 d

Verhalten der Blutglucose, des Körpergewichtes und der täglich verabreichten Glipizidmengen bei ambulanten, mit Glibornurid und Diät vorbehandelten Diabetikern

Vorperiode (mit Diät und Glibornuridbehandlung)

	n	$\bar{x}$	$\pm$ S.E.M.
Blutglucose mg/100 ml	8	190	20,993
†.Körpergewicht in kg	8	63	3,962
Glibornurid mg/Tag	8	56,25	7,834
Blutglucose mg/100 ml	8	197	18,636
2.Körpergewicht in kg	8	63	4,249
Glibornurid mg/Tag	8	56,25	7,834
Blutglucose mg/100 ml	8	191	23,098
3.Körpergewicht in kg	8	62	4,410
Glibornurid mg/Tag	8	56,25	7,834

Untersuchungsperiode (mit Diät und Glipizidbehandlung)

Blutglucose mg/100 ml	8	199	17,723
†.Körpergewicht in kg	8	64	4,787
Glipizid mg/Tag	8	11,87	1,315
Blutglucose mg/100 ml	8	180	20,630
2.Körpergewicht in kg	6	64	5,428
Glipizid mg/Tag	8	12,50	1,636
Blutglucose mg/100 ml	8	187	21,940
3.Körpergewicht in kg	7	65	4,450
Glipizid mg/Tag	8	13,43	1,412
Blutglucose mg/100 ml	6	172	8,184
4.Körpergewicht in kg	5	68	6,050
Glipizid mg/Tag	6	11,25	1,796
Blutglucose mg/100 ml	6	171	17,438
5.Körpergewicht in kg	3	57	9,966
Glipizid mg/Tag	6	11,25	1,796
Blutglucose mg/100 ml	6	170	20,032
6.Körpergewicht in kg	6	63	5,773
Glipizid mg/Tag	6	11,25	1,796

† Kontrollen im Abstand von vier Wochen

Tab. 1 e

Verhalten der Blutglucose, des Körpergewichtes und der täglich verabreichten Glipizidmengen bei ambulanten, mit Glisoxepid und Diät vorbehandelten Diabetikern

Vorperiode (mit Diät und Glisoxepidbehandlung)

	n	$\bar{x}$	$\pm$ S.E.M.
Blutglucose mg/100 ml	3	221	27,816
1. Körpergewicht in kg	3	87	20,640
Glisoxepid mg/Tag	3	9,33	1,333
Blutglucose mg/100 ml	3	193	43,367
2. Körpergewicht in kg	3	87	20,364
Glisoxepid mg/Tag	3	9,33	1,333
Blutglucose mg/100 ml	3	175	33,512
3. Körpergewicht in kg	3	86	20,085
Glisoxepid mg/Tag	3	9,33	1,333

Untersuchungsperiode (mit Diät und Glipizidbehandlung)

Blutglucose mg/100 ml	3	170	34,915
1. Körpergewicht in kg	3	85	20,088
Glipizid mg/Tag	3	10,00	2,886
Blutglucose mg/100 ml	3	204	55,868
2. Körpergewicht in kg	3	86	21,393
Glipizid mg/Tag	3	10,00	2,886
Blutglucose mg/100 ml	3	162	51,679
3. Körpergewicht in kg	3	86	20,660
Glipizid mg/Tag	3	10,00	2,886
Blutglucose mg/100 ml	2	249	45,499
4. Körpergewicht in kg	2	89	37,749
Glipizid mg/Tag	2	12,50	2,499
Blutglucose mg/100 ml	1	275	37,749
5. Körpergewicht in kg	1	48	37,749
Glipizid mg/Tag	1	15,00	37,749
Blutglucose mg/100 ml	1	256	37,749
6. Körpergewicht in kg	1	49	37,749
Glipizid mg/Tag	1	15,00	37,749

+ Kontrollen im Abstand von vier Wochen

Tab. 1 f

Verhalten der Blutglucose, des Körpergewichtes und der täglich verabreichten Glipizidmengen bei ambulanten, mit Gliquidon und Diät vorbehandelten Diabetikern

Vorperiode (mit Diät und Gliquidonbehandlung)

	n	$\bar{x}$	$\pm$ S.E.M.
Blutglucose mg/100 ml	8	184	13,823
[†] 1. Körpergewicht in kg	8	64	3,602
Gliquidon mg/Tag	8	35,62	10,498
Blutglucose mg/100 ml	8	157	13,601
2. Körpergewicht in kg	8	64	3,375
Gliquidon mg/Tag	8	35,62	10,498
Blutglucose mg/100 ml	8	199	19,269
3. Körpergewicht in kg	8	64	3,213
Gliquidon mg/Tag	8	35,62	10,498

Untersuchungsperiode (mit Diät und Glipizidbehandlung)

Blutglucose mg/100 ml	8	188	15,980
[†] 1. Körpergewicht in kg	8	63	3,209
Glipizid mg/Tag	8	9,06	1,632
Blutglucose mg/100 ml	8	189	13,700
2. Körpergewicht in kg	7	62	3,451
Glipizid mg/Tag	8	9,68	1,526
Blutglucose mg/100 ml	8	180	10,636
3. Körpergewicht in kg	8	64	3,042
Glipizid mg/Tag	8	10,62	1,475
Blutglucose mg/100 ml	8	173	18,653
4. Körpergewicht in kg	8	63	3,381
Glipizid mg/Tag	8	10,62	2,045
Blutglucose mg/100 ml	8	163	15,241
5. Körpergewicht in kg	7	65	2,925
Glipizid mg/Tag	8	11,56	2,161
Blutglucose mg/100 ml	8	178	17,120
6. Körpergewicht in kg	8	64	2,827
Glipizid mg/Tag	8	11,87	2,045

[†]Kontrollen im Abstand von vier Wochen

3.2 Untersuchungen bei stationären Patienten nach Verabreichung von Glipizid

Ziel der Untersuchung war es, bei stationär behandelten Diabetikern ($n = 31$) neben Blutzucker, Urinzucker und Körpergewicht mögliche Nebenwirkungen im Hinblick auf Veränderungen klinisch-chemischer Parameter zu erfassen. Da der Vergleich der Glipizid-Behandlung gegenüber der Vor- und Nachperiode - siehe Methodik - gegen andere Sulfonylharnstoffpräparate bzw. gegen Diät allein erfolgte, konnte bei der Untersuchung der stationären Patienten ebenso wie bei den ambulanten Diabetikern eine gewisse Zuordnung gegenüber anderen Sulfonylharnstoffderivaten durchgeführt werden. Die Untersuchung der Blut- und Harnzuckerwerte ergaben im Vergleich zu den anderen verabreichten Sulfonylharnstoffpräparaten keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Therapieperiode mit Glipizid. Bei der Bewertung dieser Aussage müssen jedoch die relativ kleinen Stichprobenumfänge berücksichtigt werden (Glibenclamid : $n = 14$, Glisoxepid und Glibornurid : $n = 4$, Tolbutamid: $n = 2$). Dennoch kann sowohl nach statistischer Auswertung wie nach der klinischen Beobachtung der Schluß gezogen werden, daß eine mit anderen Sulfonylharnstoffpräparaten vergleichbare Wirkung von Glipizid vorliegt. Bezüglich der jeweils gegenübergestellten Dosen bestehen deutliche Unterschiede. Um eine vergleichbare blutzuckereenkende Wirkung zu erreichen, waren in den gegenübergestellten Gruppen folgende mittlere Tagesdosen notwendig:

Glibenclamid 13.2 mg/die, im Vergleich zu Glipizid 15.7 mg/die ($n = 14$), Glibornurid 75 mg/die, im Vergleich zu Glipizid 15.1 mg/die ($n = 4$).

Der Vergleich der Patienten, die in der Vor- und Nachperiode mit Diät allein therapiert waren ($n = 7$) und der Patienten, die zusätzlich zur Diät Glipizid erhielten, ergab, daß unter Gabe von Glipizid zusätzlich zur Diät gegenüber der Nachperiode mit Diät allein signifikant bessere Blutzuckerwerte erzielt wurden ($p < 0.05$).

Im Mittel wurden in der Diät-Gruppe 10 mg Glipizid pro Tag verabreicht, die je auf eine Morgen- und Abenddosis zu 5 mg verteilt wurden.

Neben der Wirkung auf Blut- und Harnzuckerwerte war es das Ziel der Untersuchung, mögliche Nebenwirkungen von Glipizid bei den 31 Patienten unter stationären Bedingungen festzustellen. Zu diesem Zweck wurden in der Vorperiode und in der Prüfperiode Blut- und Harnuntersuchungen (siehe methodischer Teil 2.1.2) durchgeführt. Pathologische Labor-Werte wurden stets am folgenden Tag durch erneute Untersuchungen überprüft. Im Einzelnen ergaben sich folgende Ergebnisse:

Nur in der Gruppe, in der ein Vergleich der Glibenclamid- und Glipizid-Therapie durchgeführt wurde, zeigten sich überzufällige Veränderungen. So war das Gesamteiweiß unter Glipizid-Therapie signifikant niedriger (6,8 gegenüber 7,18 g%, $p < 0.05$). Ferner ergab die vergleichende Untersuchung der weißen Blutkörperchen signifikant niedrigere Werte unter Glipizid als unter

Glibenclamid (3364 : 7371 Leuko/cmm , $p < 0.01$). Die Untersuchung der Triglyceride im Blut zeigte unter Glipizid-Therapie verglichen mit der Vorperiode unter Glibenclamid-Behandlung signifikant niedrigere Triglycerid-Konzentrationen (236.2 mg/dl gegenüber 188.3 mg/dl , $p < 0.01$). Das Absinken der Triglyceride ist sicher durch das Zusammentreffen eines längeren stationären Aufenthaltes und dem Einsetzen eines Diäteeffektes zu erklären. Klinisch ist die Veränderung von Gesamteiweiß und Leukozyten nicht zu erklären. Alle anderen untersuchten Parameter zeigten bei den stationären Patienten im Paarvergleich keine signifikanten Unterschiede. Im Verlauf des stationären Aufenthaltes ergaben sich bei 4 Patienten folgende Besonderheiten : Der Patient Nr. 6 der Glibenclamid-Gruppe mußte am 5. Tag der Nachperiode auf Insulininjektionen umgestellt werden. Der Patient Nr. 9 der gleichen Gruppe mußte am 7. Tag der Prüfperiode von Glipizid wieder auf Glibenclamid zurückgestellt werden, da der Diabetes unter Glipizid entgleiste. In der Gruppe, die in der Vor- und Nachperiode mit Diät allein behandelt wurde, starb der Patient Nr. 4 am 2. Tag nach Beendigung der Prüfung an einem Herzinfarkt. Ein Zusammenhang mit der vorausgehenden Therapie konnte nach genauer Durchsicht aller erhobenen Parameter nicht gefunden werden. In der Glibornurid-Gruppe mußte der Patient Nr. 4 am 5. Tag der Prüfperiode von Glipizid auf Insulin umgestellt werden, da sich eine Stoffwechselentgleisung anbahnte. Dieser Patient wurde anschließend insulinbedürftig.

Zusammenfassend hat die Untersuchung ergeben, daß Glipizid eine signifikant bessere Wirkung auf die Blutzuckerwerte als Diät alleine besitzt. Die Wirkung auf die Blutglucose-Konzentrationen ist anderen Sulfonylharnstoffderivaten vergleichbar. Wesentliche Nebenwirkungen, die auf das Präparat Glipizid zurückgeführt werden können, traten unter stationären Bedingungen nicht auf.

Tab. 2 a

Verhalten der mittleren Blutglucosekonzentrationen bei sieben stationär behandelten Diabetikern unter alleiniger diätetischer Therapie (Vor- und Nachperiode) sowie unter der Behandlung mit Diät und Glipizid (Prüfperiode)
p im Vergleich zur Prüfperiode unter Glipizidtherapie

	Vorperiode	Prüfperiode	Nachperiode
9 ⁰⁰ : $\bar{x} \pm$ S.E.M.	175 $\pm$ 16,4	160 $\pm$ 8,9	184 $\pm$ 14,6
13 ⁰⁰ : $\bar{x} \pm$ S.E.M.	178 $\pm$ 12,8	160 $\pm$ 11,4	180 $\pm$ 11,6 ⁺

* p < 0,05

Tab. 2 b

Verhalten der mittleren Blutglucosekonzentrationen bei vier stationär behandelten Diabetikern unter der Therapie mit Glibornurid (Vor- und Nachperiode) sowie unter Glipizid (Prüfperiode)
p im Vergleich zur Prüfperiode unter Glipizidtherapie

	Vorperiode	Prüfperiode	Nachperiode
9 ⁰⁰ : $\bar{x} \pm$ S.E.M.	139 $\pm$ 6,0	186 $\pm$ 19,5	174 $\pm$ 5,0
13 ⁰⁰ : $\bar{x} \pm$ S.E.M.	142 $\pm$ 5,1	172 $\pm$ 29,5	170 $\pm$ 11,1

Tab. 2 c

Verhalten der mittleren Blutglucosekonzentrationen bei vierzehn stationär behandelten Diabetikern unter der Therapie mit Glibenclamid (Vor- und Nachperiode) sowie unter Glipizid (Prüfperiode)
p im Vergleich zur Prüfperiode unter Glipizidtherapie

	Vorperiode	Prüfperiode	Nachperiode
9 ⁰⁰ : $\bar{x} \pm$ S.E.M.	181 $\pm$ 9,8	184 $\pm$ 10,5	172 $\pm$ 9,9
13 ⁰⁰ : $\bar{x} \pm$ S.E.M.	169 $\pm$ 10,7	157 $\pm$ 13,3	163 $\pm$ 7,9

Tab. 2 d

Verhalten der mittleren Blutglucosekonzentrationen bei vier stationär behandelten Diabetikern unter der Therapie mit Glisoxepid (Vor- und Nachperiode) sowie unter Glipizid (Prüfperiode)

p im Vergleich zur Prüfperiode unter Glipizidtherapie

	Vorperiode	Prüfperiode	Nachperiode
9 ⁰⁰ : $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$	159 $\pm$ 30,0	159 $\pm$ 11,7	144 $\pm$ 11,6
13 ⁰⁰ : $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$	133 $\pm$ 17,1	130 $\pm$ 5,7	132 $\pm$ 2,4

Tab. 2 e

Verhalten der mittleren Blutglucosekonzentrationen bei zwei stationär behandelten Diabetikern unter der Therapie mit Tolbutamid (Vor- und Nachperiode) sowie unter Glipizid (Prüfperiode)

p im Vergleich zur Prüfperiode unter Glipizidtherapie

	Vorperiode	Prüfperiode	Nachperiode
9 ⁰⁰ : $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$	282 $\pm$ 2,5	283 $\pm$ 0,8	238 $\pm$ 0,7
13 ⁰⁰ : $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$	239 $\pm$ 23,5	248 $\pm$ 1,9	199 $\pm$ 25,8

Tab. 3 a

Verhalten verschiedener laborchemischer Parameter unter alleiniger diätetischer Therapie (Abnahme am Ende der Vorperiode) und unter der Behandlung mit Glipizid (Abnahme am Ende der Prüfperiode) bei sieben stationär behandelten Diabetikern

		Vorperiode	Prüfperiode
SGOT (E/l)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	12,71 1,89	11,41 1,61
SGPT (E/l)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	18,57 5,28	14,43 1,62
γ -GT (E/l)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	58,29 24,75	43,86 19,02
AP (E/l)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	163,0 17,16	139,0 12,63
Gesamteiweiß (g/dl)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	6,90 0,28	7,07 0,25
Hämoglobin (g/dl)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	14,27 0,58	14,93 0,55
Erythrozyten (Mio./mm ³)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	4,66 0,15	4,64 0,14
Leukozyten (1000/mm ³)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	8328 750	8242 961
Thrombozyten (1000/mm ³)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	193,1 10,69	220,0 25,39
Harnstoff (mg/dl)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	52,5 5,53	53,4 8,46
Harnsäure (mg/dl)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	6,77 0,46	5,96 0,39
Creatinin (mg/dl)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	1,07 0,09	1,06 0,07
Cholesterin (mg/dl)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	187,1 19,95	180,4 21,55
Triglyzeride (mg/dl)	$\bar{x}$ ±S.E.M.	150,8 16,94	127,5 23,61

Tab. 3 b

Verhalten verschiedener laborchemischer Parameter unter der Behandlung mit Glibornurid (Abnahme am Ende der Vorperiode) und mit Glipizid (Abnahme am Ende der Prüfperiode) bei vier stationär behandelten Diabetikern

		Vorperiode	Prüfperiode
SGOT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	14,50 2,02	13,00 1,68
SGPT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	23,00 6,48	12,75 2,34
α -GT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	32,50 11,88	25,75 6,80
AP (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	137,7 33,19	130,7 30,85
Gesamteiweiß (g/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	7,18 0,27	7,03 0,26
Hämoglobin (g/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	13,88 0,48	14,48 0,44
Erythrozyten (Mio./mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	4,00 0,04	4,30 0,12
Leukozyten (1000/mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	4950 298	5550 301
Thrombozyten (1000/mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	189,2 9,05	174,5 15,82
Harnstoff (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	45,2 8,38	49,0 2,97
Harnsäure (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	7,15 0,47	6,83 0,99
Creatinin (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	0,95 0,05	0,90 0,09
Cholesterin (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	271,2 28,31	236,2 28,39
Triglyzeride (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	216,0 52,93	201,2 57,20

Tab. 3 c

Verhalten verschiedener laborchemischer Parameter unter der Behandlung mit Glibenclamid (Abnahme am Ende der Vorperiode) und mit Glipizid (Abnahme am Ende der Prüfperiode) bei vierzehn stationär behandelten Diabetikern

		Vorperiode	Prüfperiode
SGOT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	12,2 1,20	14,2 1,77
SGPT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	14,1 1,85	17,0 3,10
γ -GT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	16,0 2,20	17,9 3,07
AP (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	114,1 8,19	117,2 9,39
Gesamteiweiß (g/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	7,18 0,15	6,80 0,11
Hämoglobin (g/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	13,75 0,32	13,31 0,37
Erythrozyten (Mio./mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	4,36 0,14	4,25 0,13
Leukozyten (1000/mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	7371 333	6364 339
Thrombozyten (1000/mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	195,3 13,06	194,4 11,33
Harnstoff (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	50,6 4,49	48,9 3,74
Harnsäure (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	6,28 0,47	5,91 0,40
Creatinin (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	0,99 0,07	0,95 0,06
Cholesterin (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	214,1 8,87	200,8 11,43
Triglyzeride (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	236,2 37,74	188,3 23,90

Tab. 3 d

Verhalten verschiedener laborchemischer Parameter unter der Behandlung mit Glisoxepid (Abnahme am Ende der Vorperiode) und mit Glipizid (Abnahme am Ende der Prüfperiode) bei vier stationär behandelten Diabetikern

		Vorperiode	Prüfperiode
SGOT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	13,00 1,47	11,25 0,75
SGPT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	10,00 1,29	11,50 1,26
γ -GT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	30,25 13,59	25,75 9,12
AP (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	121,0 5,40	114,5 15,95
Gesamteiweiß (g/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	7,85 0,34	7,30 0,32
Hämoglobin (g/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	14,43 0,64	13,40 0,41
Erythrozyten (Mio./mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	4,60 0,14	4,40 0,31
Leukozyten (1000/mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	9450 1332	7575 720
Thrombozyten (1000/mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	219,5 36,50	290,5 46,24
Harnstoff (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	45,7 3,90	43,7 4,85
Harnsäure (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	7,13 1,33	6,60 0,83
Creatinin (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	1,03 0,13	1,18 0,09
Cholesterin (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	281,2 27,26	240,0 22,73
Triglyzeride (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	204,2 35,47	177,0 4,71

Tab. 3 e

Verhalten verschiedener laborchemischer Parameter unter der Behandlung mit Tolbutamid (Abnahme am Ende der Vorperiode) und mit Glipizid (Abnahme am Ende der Prüfperiode) bei zwei stationär behandelten Diabetikern

		Vorperiode	Prüfperiode
SGOT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	10,00 2,00	11,50 2,50
SGPT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	11,50 0,50	11,00 1,00
γ -GT (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	12,50 3,50	14,00 3,00
AP (E/l)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	125,5 5,50	157,0 26,00
Gesamteiweiß (g/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	6,60 0,20	6,60 0,40
Hämoglobin (g/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	13,30 0,10	13,50 0,20
Erythrozyten (Mio./mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	4,30 0,00	4,20 0,20
Leukozyten (1000/mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	8700 2100	9500 2700
Thrombozyten (1000/mm ³)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	178.0 2,00	156.5 26,50
Harnstoff (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	37,5 6,50	46,0 7,00
Harnsäure (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	5,10 0,20	5,10 0,20
Creatinin (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	0,80 0,00	1,05 0,15
Cholesterin (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	222,5 2,50	150,0 0,00
Triglyzeride (mg/dl)	$\bar{x}$ $\pm$ S.E.M.	210,5 78,50	174,5 64,50

4. Diskussion

4.1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums

Der blutzuckersenkende Effekt der Sulfonylharnstoffderivate ist seit über 20 Jahren bekannt (4, 17, 37, 39) und wird therapeutisch genutzt bei Diabetikern vom Erwachsenenotyp, bei denen eine Behandlung mit Diät alleine nicht mehr ausreicht. Die Wirksamkeit dieser Präparate beruht auf der Fähigkeit der B-Zellen des Pankreas, Insulin zu sezernieren (21, 25, 40, 43).

Die therapeutisch wirksamen Dosen in den Anfangsjahren der Sulfonylharnstofftherapie lagen im Gramm-Bereich. Durch neue Präparate dieser Stoffgruppe ließ sich eine Reduzierung in dem Milligramm-Bereich (zum Beispiel auf 5 bis 15 mg für das Glibenclamid und 12,5 bis 75 mg für das Glibornurid) erreichen. Neben der verminderten therapeutischen Dosis unterscheiden sich die neuen Sulfonylharnstoffe untereinander und im Vergleich zu den älteren Derivaten zum Teil durch ihre Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Ziel dieser Bemühungen war es stets, bei optimaler Wirksamkeit die Nebenwirkungen zu verringern (40). Aus diesen Gründen wurde eine neue blutzuckersenkende Substanz (Glipizid) synthetisiert und untersucht (1, 2). Die blutzuckersenkende Wirkung wurde am Ganztier und am isoliert perfundierten Pankreas nachgewiesen.

Den insulinotropen Effekt von Glipizid wiesen Herschuelze et al. (22) nach. Sie zeigten am isolierten Pankreasge-

webe eine Insulinfreisetzung durch Glipizid. Andere Autoren versuchten, Unterschiede gegenüber anderen Sulfonylharnstoffderivaten zu finden. Artini et al. (3) stellten am Hund und am perfundierten Hundepankreas einen Vergleich von Glibenclamid und Glipizid an. Neben einer ähnlichen Wirksamkeit wie Glibenclamid zeigt Glipizid einen schnelleren blutzuckersenkenden Effekt und einen schnelleren Insulinanstieg. Dies bestätigten auch Untersuchungen von Pisani et al. (47) an 12 Frauen, die vergleichend je 2,5 mg Glipizid und Glibenclamid erhielten.

Balant e.a. (5) verabreichte C_{14} -markiertes Glipizid und Glibenclamid. Glipizid zeigte dabei eine rasche und vollständige Resorption. Die Insulinfreisetzung war im Vergleich mit Glibenclamid schneller. Der blutzuckersenkende Effekt und die Höhe der immunologisch gemessenen Insulinspiegel waren vergleichbar. Beide Substanzen werden weitgehend vollständig metabolisiert. In hydroxiliertem und konjugiertem Zustand werden sie überwiegend im Harn ausgeschieden. Die im Serum nachgewiesene Halbwertszeit von Glipizid nach oraler Applikation beträgt weniger als 4 Stunden (18).

Maximale Seruminsulinkonzentrationen sind bei oraler Applikation von Glipizid nach ein bis zwei Stunden zu messen (18).

Aus dem Ausscheidungsmodus von Glipizid ergibt sich bei

einer Niereninsuffizienz zwar keine Änderung der Metabolisierung, jedoch eine deutlich verlängerte Halbwertszeit der Metabolite auf etwa 20 Stunden (7).

Fabre e.a. (15) zeigte, daß auch bei verlängerter Halbwertszeit Glipizid weitgehend vollständig metabolisiert wird, wobei den Metaboliten nur eine geringe oder keine blutzuckersenkende Wirkung zukommt. Masbernard (35) konnte als einziger zwei schwere Hypoglykämien bei niereninsuffizienten Patienten beobachten. In diesen zwei Fällen lag neben der Niereninsuffizienz auch ein Leberschaden vor, so daß diskutiert werden muß, ob Glipizid überhaupt ausreichend metabolisiert wurde. Der gleiche Autor (35) zeigt die Interferenz von Glipizid mit Präparaten, die der Hemmung der Vitamin-K-Synthese dienen. Dies ist auch von einigen anderen Sulfonylharnstoffen bekannt (24). Ähnlich wie bei anderen neueren Sulfonylharnstoffen ergaben die umfangreichen klinischen Untersuchungen nur eine minimale Anzahl von Nebenwirkungen. Emanuelli (14) beschreibt in einer multizentrischen Studie bei 1064 Patienten nur einige leichte Hypoglykämien. 75 % der untersuchten Patienten waren gut mit Glipizid zu behandeln. Die Wirksamkeit war - bezogen auf die therapeutisch effektive Dosis - hundertmal stärker als die von Tolbutamid. Die am häufigsten verordnete Tagesdosis lag bei 10 mg/Tag. Autoren in anderen Ländern kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Johannessen (26) berichtet bei 23 Patienten von guten Therapie-

erfolgen mit Glipizid. Lahon (30) untersuchte 177 Diabetiker, bei denen durch Diät alleine keine befriedigende Blutzuckersenkung erreicht werden konnte. 74 Patienten ließen sich mit Glipizid befriedigend einstellen. 45 % konnten eingestellt werden, obwohl eine vorherige Therapie mit anderen Sulfonylharnstoffderivaten versagte. Die verabreichte durchschnittliche Tagesdosis betrug im Mittel 12,3 mg/Tag (1,25 bis 30 mg/die). Parodi (44) fand bei 80 Patienten mit einer Glipizidbehandlung ähnliche Ergebnisse wie mit Glibenclamid, wobei in einigen Fällen die Resultate mit Glipizid besser waren. Nach diesen Untersuchungen wird Glipizid als ein gut steuerbares, wirksames Antidiabetikum mit geringer Hypoglykämie-Rate (13) beurteilt. Neben Niereninsuffizienz und Leberschaden ist auf eine mögliche Interferenz mit Antikoagulantien vom Typ der Dicumarole zu achten. Allergische Reaktionen wurden unseres Wissens bisher nicht beschrieben, sind jedoch in Einzelfällen - wie bei allen anderen Sulfonylharnstoffen - zu vermuten.

4.2.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse bei ambulanten Patienten

Ziel der vorliegenden Untersuchung bei ambulanten Patienten war es, die Wirksamkeit des neuen Sulfonylharnstoffderivates Glipizid auf den Blutzuckerspiegel sowie die Harnzuckerausscheidung zu untersuchen. Ferner wurde während der Therapie auf mögliche Nebenwirkungen von Glipizid geachtet. Bei den 49 Patienten wurden 3 Untersuchungszeitpunkte innerhalb Vorperiode mit 6 Untersuchungsterminen unter der Medikation mit unterschiedlichen Tagesdosen von Glipizid verglichen. Die Behandlung in der Vorperiode war unterschiedlich: 7 Patienten waren mit Diät allein eingestellt. 42 Patienten waren mit Diät und mit anderen Sulfonylharnstoffderivaten behandelt worden (14 mit Glibenclamid, 4 mit Glisoxepid, 4 mit Glibornurid und 2 mit Tolbutamid). Neben der Prüfung der Wirksamkeit von Glipizid war ein weiteres Ziel, die therapeutisch besten Dosierungen zu finden und das Sulfonylharnstoffderivat in seiner Potenz den anderen im Handel befindlichen Sulfonylharnstoffderivaten gegenüberzustellen. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (13, 14, 39) erwies sich in unseren Untersuchungen Glipizid als ein Antidiabetikum von guter Wirksamkeit. Sowohl bei den ambulanten Patienten als auch bei den stationären (siehe Teil 3.1 und 3.2) wurde keine schwere Hypoglykämie beobachtet. In einem Fall eines ambulanten

Patienten (Fall Nr. 23) veranlaßten die anamnestischen Angaben, die Blutzuckerwerte im hypoglykämischen Bereich vermuten ließen, ein Absetzen von Glipizid, da unter der vorherigen Therapie mit einem anderen Sulfonylharnstoffderivat (Glisoxepid) diese Symptome nicht aufgetreten waren. Die bei uns kontrollierten Blutzuckerwerte dieses Patienten lagen im Bereich von 62 bis 94 mg/100 ml. Für leichte Hypoglykämien spricht, daß dieser Patient im Anschluß mit Diät alleine befriedigend eingestellt werden konnte.

In Übereinstimmung mit den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen fanden auch wir eine gute, mit anderen Sulfonylharnstoffderivaten vergleichbare Wirksamkeit von Glipizid auf den Blutzucker (13, 14, 35, 39). Der Vergleich der 15 Patienten, die in der Vorperiode mit Glibenclamid behandelt wurden, ergab an 3 Untersuchungstagen unter Glipizid signifikant höhere Werte als unter der Therapie mit Glibenclamid. An den anderen 3 Untersuchungstagen lagen keine signifikant unterschiedlichen Blutzuckerwerte und Urinzuckerwerte vor, so daß man die Wirkung der beiden Sulfonylharnstoffpräparate vergleichen kann. Zur Erzielung einer vergleichbaren blutzuckersenkenden Wirkung wurden im Mittel 10.7 mg Glibenclamid und 14.4 mg Glipizid täglich verabreicht (Tab. 1 c). Damit stimmen unsere Ergebnisse mit denen der meisten anderen Autoren

(3, 5, 14, 47) überein. Eine stärkere blutzuckersenkende Wirkung von Glipizid im Vergleich zu Glibenclamid wie sie Parodi et. al. (44) gefunden wurde, konnte von uns nicht bestätigt werden. Die in der Prüfperiode zu einzelnen Untersuchungszeitpunkten signifikant höheren Blutzuckerwerte lassen eher eine etwas schwächere blutzuckersenkende Wirkung von Glipizid annehmen. Der Vergleich der mit Glipizid therapierten Patienten mit den anderen Sulfonylharnstoff-behandelten Patienten (7 Patienten mit Tolbutamid, 8 mit Glibornurid, 3 mit Glisoxepid, 8 mit Glipidon, 1 mit Glycodiazin) ergab keine signifikanten Unterschiede der Blutglucosekonzentrationen, so daß man von einer aequipotenten Wirkung sprechen kann, wobei wesentlich geringere Mengen von Glipizid zur Erreichung dieser Blutzuckerwerte notwendig waren (Tab. 1 b, 1 d, 1 e, 1 f). Dies bestätigen die in der Literatur gefundenen Daten (14, 30). Die in dieser Untersuchung applizierte mittlere tägliche Dosis von Glipizid schwankte zwischen minimal 2,5 und maximal 20 mg/Tag. Die häufigst verabreichte Dosis lag bei 10 und 15 mg (entsprechend 2 oder 3 Tabletten/Tag). Die verabreichten Mengen von Glipizid stimmen damit gut mit den in der Literatur angegebenen Dosierungen überein (13, 14, 26, 30, 31). In drei Fällen traten Nebenwirkungen auf, von denen in einem Fall die hypoglykämische Reaktion und bei den beiden anderen Patienten die gastrointestinalen Schmerzen auf das Präparat zurückgeführt werden müssen.

4.2.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse bei stationären Patienten

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, neben der Studie bei ambulanten Diabetikern bei 31 Patienten mit einem Diabetes mellitus, der mit Diät und Sulfonylharnstoffderivaten eingestellt war, unter stationären Bedingungen die Wirksamkeit von Glipizid auf Blut- und Harnzucker zu untersuchen. Unter stationären Bedingungen sollten durch entsprechende Untersuchungen mögliche Veränderungen klinisch chemischer Parameter erfaßt werden. Ebenso wie bei ambulanten Patienten wurde eine blutzuckersenkende Wirkung von Glipizid im Vergleich zu anderen Sulfonylharnstoffpräparaten gefunden. Im Vergleich zu einer Therapie mit Diät alleine wurden signifikant niedrigere Blutzuckerwerte ($p < 0.05$) erreicht (Tabl. 2 a). In Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Lohan (30) waren keine wesentlichen Nebenwirkungen zu verzeichnen. Die mittlere verabreichte Glipizid-Dosis lag bei den 177 dort untersuchten Patienten zwischen 10 und 15 mg/Tag. Dies entspricht 2 bis 3 Tabletten à 5 mg auf eine Morgen- und Abend-Dosis verteilt. Die Ergebnisse der Gruppe der Patienten, die mit Diät allein therapiert waren, kongruieren mit den Daten von de Leeuw (31), der ebenfalls bei zuvor mit Diät allein behandelten Diabetikern unter Glipizid bessere Ergebnisse der Blut- und Harnzuckerwerte beschrieb. Bei vergleichbarer blutzuckersenkender Wirkung ergaben sich

folgende mittlere Tages-Dosen:

Glibenclamid 10,7 mg/die, Glipizid 14,4 mg/die, Glibornurid 56,3 mg/die, Tolbutamid 1055 mg/die.

Bezüglich des Tolbutamid stimmen damit unsere Ergebnisse mit denen von Emanuelli et al. überein, der in einer multizentrischen Studie an 1064 Patienten eine ca. hundertmal stärkere Wirksamkeit von Glipizid als von Tolbutamid fand (14). Bezüglich der niedrigen Hypoglykämie-Raten entsprechen unsere Ergebnisse ebenfalls dieser multizentrischen Studie. Was den Vergleich von Glipizid und Glibenclamid betrifft, beschrieb Parodi et al. (44) eine vergleichbare Wirksamkeit von Glipizid und Glibenclamid. Dies unterstützten auch die von uns bei stationären Patienten gefundenen Daten, wobei zu berücksichtigen ist, daß zur Erreichung einer vergleichbaren blutzuckersenkenden Wirkung höhere Tagesdosen von Glipizid im Vergleich zu Glibenclamid notwendig waren. Bei dem ambulant untersuchten Kollektiv konnte dies nicht zu dem Untersuchungszeitpunkt bestätigt werden (Tab. 1 c). Auch die Tatsache, daß zu der äquipotenten Wirkung bei stationären Patienten eine höhere Tagesdosis im Vergleich zu Glibenclamid nötig war, spricht für einen geringgradig schwächeren blutzuckersenkenden Effekt von Glipizid im Vergleich zu Glibenclamid. Bezüglich der Nebenwirkungen fanden wir gleiche Ergebnisse wie die meisten anderen Autoren (14, 16, 26, 35, 44). Wesentliche klinische oder laborchemische Veränderungen wurden bei den 31 Patienten während der stationären Behandlung nicht gefunden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 80 Patienten mit einem Erwachsenenenddiabetes mit einem neuen oralen Antidiabetikum vom Sulfonylharnstofftyp behandelt. Ziel der Untersuchung bei stationären und ambulanten Patienten war es, die antidiabetische Wirksamkeit von Glipizid sowie mögliche Nebenwirkungen zu untersuchen. Ferner sollte ein Vergleich mit bereits bekannten Sulfonylharnstoffpräparaten erfolgen.

In der Untersuchung bei ambulanten Patienten wurden 49 Diabetiker dreimal im vierwöchigen Abstand in einer Vorperiode mit Diät allein oder einer Therapie mit Diät und verschiedenen Sulfonylharnstoffpräparaten eingestellt. Anschließend erfolgte die Umstellung auf Glipizid, wobei 6 Untersuchungszeitpunkte kontrolliert wurden. Die Auswertung wurde nach der jeweiligen Vortherapie getrennt vorgenommen.

Im zweiten Teil der Studie wurden 31 Diabetiker für mindestens drei Wochen stationär aufgenommen. Nach einer Vor- bzw. Nachperiode von je 5 Tagen wurde über neun Tage das Präparat Glipizid in unterschiedlicher Dosierung verabreicht. Neben der Untersuchung von Blut- und Harnzucker wurden alle wesentlichen klinischen und chemischen Parameter in der Vor- und Prüfperiode kontrolliert. Pathologische Ergebnisse wurden stets durch eine Nachuntersuchung kontrolliert. Die Auswertung erfolgte wiederum nach Gruppen, die nach der jeweiligen Vor- und Nachtherapie eingeteilt wurden.

In Übereinstimmung mit den in der Literatur gefundenen Daten wurde eine gute blutzuckersenkende Wirksamkeit von Glipizid gefunden. Wesentliche auf das Präparat zurückzuführende Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt.

In einem Fall traten Magenschmerzen auf, die sich nach Absetzen von Glipizid rasch besserten. Im gesamten Kollektiv traten in einem Fall anamnestisch Symptome auf, die einer leichten Hypoglykämie zugeordnet werden müssen. Im Vergleich mit anderen neuen Sulfonylharnstoffpräparaten ist Glipizid ebenfalls im Milligramm-Bereich wirksam. Zur Erzielung eines therapeutisch, blutzuckersenkenden Effekts bei gleicher diätetischer Einstellung waren während der ambulanten Behandlung unterschiedliche Tagesmengen der verschiedenen verabreichten Sulfonylharnstoffe notwendig:

10,7 mg Glibenclamid/Tag, 14,4 mg Glipizid/Tag,
35,6 mg Gliquidon/Tag, 56,3 mg Glibornurid/Tag,
1055 mg Tolbutamid/Tag.

Der Vergleich der alleinigen, diätetischen Behandlung mit der Therapie, in der zusätzlich zur Diät Glipizid verabreicht wurde, ergab unter ambulanten und stationären Bedingungen eine signifikant bessere Einstellung mit dem oralen Antidiabetikum Glipizid.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AMBROGI V., BLOCH K., DATURI S., GRIGGI P., LOGEMANN W.,
PARENTI M.A., RABINI T. and TOMMASINI R. :
New Oral Antidiabetic Drugs
Part I : *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 21 : 200-24, 1971
2. AMBROGI V., BLOCH K., COZZI P., DATURI S., LOGEMANN W.,
PARENTI M.A. and TOMMASINI R. :
New Oral Antidiabetic Drugs
Part II : *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 21 : 204-208, 1971
3. ARTINI D., ABBIATI R., ORSINI G., PARENTI M.A., BLOCH K.,
DATURI S., MANDELLI V. :
Pharmacodynamic Aspects of Two Sulphonylurea Derivatives
Glipizide and Glibenclamide.
Diabetologia, Supp. to 9 : 311-316, 1973
4. AUMÜLLER A., BÄNDER A., PFAFF W., SCHMIDT F. :
Ein neues hochwirksames Antidiabetikum Hb 419
Arzneim.-Forsch. 16 : 1640 , 1966
5. BALANT L., FABRE J., ZAHND G. R. :
Comparison of the Pharmacokinetics of Glipizide and
Glibenclamide in Man.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 8 : 63 , 1975

6. BALANT L., FABRE J. :
Compared Pharmacokinetics of Glipizide and Glibenclamide in Man.
Presentation given at the XIIth International Congress of Therapeutics, Geneva, 24. - 27. Sept. 1973.
7. BALANT L., ZAHND G., GORGIA A., SCHWARZ R., FABRE J. :
Pharmacokinetics of Glipizide in Man : Influence of Renal Insufficiency.
Diabetologia, Suppl. 9 : 331-338 , 1973
8. BACHMANN W., HASLBECK M., MEHNERT H. :
Vergleichende Untersuchungen zur Sulfonylharnstoffwirkung bei Diabetikern unter Berücksichtigung des Musters der freien Fettsäuren (FFS).
Diab. Croat., 5 : 429 , 1976
9. BEKAERT J., DE LEEUW :
Ein Jahr Erfahrung mit Glipizid als orales Antidiabetikum (One Year Experience with the Oral Antidiabetic Glipizide).
Proceeding of the 3rd International Donau-Symposium on Diabetes Mellitus, Salzburg, 10.-12. Sept. 1973
10. BERGMEIER H. U. :
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim (Bergstrasse), 1962
11. CAMPBELL R. C. :
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Verlag G. Thieme, Stuttgart, 1971

12. CLARKE B. F., DUNCAN L. :
Sulfonylharnstofftherapie
Handbuch der Inneren Medizin, Teil B
Verlag Springer, Heidelberg, 1977

13. CORALL R., THORNLEY P., BHALLA I., DUNCAN L. :
Observations on the Efficacy and Safety of Glipizide
a New Low Dosage Sulfonylurea
Acta Therapeutika 2, 77 , 1976

14. EMANUELI A., MOLARI E., COLOMBO PIROLA L., CAPUTO G. :
Glipizide, a New Sulfonylurea in the Treatment of Diabetes
Mellitus
Arzneim.-Forsch., (Drug Res.) 22 : 1881-1885, 1972

15. FABRE J., BALANT L., ZAHND G. :
Comportement de la Glipizide (Sulfonylurée Hypoglycémiente)
dans l'Insuffisance Rénale (Behaviour of Glipizide -
Hypoglycaemie Sulfonylurea - in Renal Failure)
Le Diabete 21 : 91-95, 1973

16. FOWLER L. K. :
Glipizide in the Treatment of Maturity-Onset Diabetes :
Multi-Centre, Out-Patient Study
Current Medical Research and Opinion 5 Nr. 5, 418, 1978

17. FRANKE H., FUCHS J. :
Ein neues antidiabetisches Prinzip
ACHELIS J. D., HARDEBECK K. :
Über eine blutzuckersenkende Substanz
Dtsch. Med. Wschr. 80, 1449 , 1955

18. FUCCELIA L. M., TAMASSIA V., VALZELLI G. :
Metabolism and Kinetics of the Hypoglycaemic Agent
Glipizide in Man.
Comparison with Glibenclamide.
J. Clin. Pharm. Ther. 14 : 68-75, 1973

19. FUCHS K. :
Glipizide Versus Tolbutamide in Maturity-Onset Diabetes,
an Open Comparative Study.
Diabetologia, Suppl. to 9 : 351-355, 1973

20. GOLDANIGA G. C., MARAONE C., PIANEZZOLA E., VALZELLI G.,
AMBROGI V. :
Metabolism of Glipizide in the Rat and Dog and its
Tissue Distribution in the Mouse.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23 : 242-247, 1973

21. GRODSKY G., FRANSKA R., FRANKE B., SMITH D.,
LEWIS B. :
Effect of Ro-4563 on Insulin Secretion from the in vitro
perfused Pancreas of the Rat.
Verlag H. Huber, Bern, 1971

22. HERCHUELZ A., MALAISSE W. J. :
Insulinotropic Potency of Glipizide in Vitro.
Diabetologia, Suppl. to 9 : 309-310, 1973

23. HASLBECK M. :
Der neueste Stand der Therapie mit oralen Antidiabetika
Niedersächsisches Ärzteblatt 16, 515, 1973

24. HASLBECK M., HIEDL W., MEHNERT H. :
Antidiabetika
in Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
Hrs. H. P. Kuemmerle und N. Goosens
Verlag G. Thieme, Stuttgart, 1973
25. HASLBECK M., BRAUCH K., HEPP K. D., MEHNERT H. :
Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Sulfonyl-
harnstoffe während der adrenergischen Blockade der In-
sulinsekretion beim Menschen.
Verhdlg. d. Ges. Inn. Med. 77 , 543 , 1971
26. JOHANNESSEN A., FAGERBERG S. E.:
Glipizide, a New Oral Antidiabetic Agent (Report of a
Controlled Clinical Study in Sweden).
Diabetologia, Suppl. to 9 : 339-347, 1973
27. KREYSZIG E.:
Statistische Methoden und ihre Anwendung
Verlag Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen, 1970
28. KUEMMERLE H. P., GOOSENS N. :
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
Verlag G. Thieme, Stuttgart, 1973
29. LAHON H. F. J., JANCIK W. :
Glipizide-Ergebnisse einer klinischen Gemeinschaftsunter-
suchung
(Glipizide - Results of a Multicenter Trial)
Proceedings of the 3rd International Donau-Symposium
on Diabetes Mellitus, Salzburg, 10.-12. Sept. 1973

30. LAHON H. F. J., MANN R. D. :
Glipizide. Results of a Multicenter Clinical Trial.
J. Int. Med. Res. 1 : 608-615, 1973
31. DE LEEUW I., DE BAERE H., DECRAENE P., LEMMENS P.,
VERHAEGEN H. :
An Open Comparative Study of the Efficacy and Tolerance
of a New Antidiabetic Agent: Glipizide
Diabetologia, Suppl. to 9 : 364-366, 1973
32. LENTINI S., BOSSINI A., COLOMBO PIROLA L. :
A Controlled Clinical Trial of a New Oral Hypoglycaemic
Agent, Glipizide (K 4024)
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22 : 1169-1173, 1972
33. MARIGO S., DEL NEVO G., BINI P. P., SACCHETTI G. :
Pharmacological Methods for Evaluating a New Hypoglycaemic
Agent in Humans = A Multistep Design
Arzneim.-Forsch. 21 : 215-220, 1971
34. MARCO J., VALVERDE I. :
Unaltered Glucagon Secretion After Seven Days of
Sulphonylurea Administration in Normal Subjects.
Diabetologia, Suppl. to 9 : 317-319, 1973
35. MASBERNARD A., GIUDICELLI C., MASSEY J. :
Clinical Experience with Glipizide in the Treatment
of Mostly Complicated Diabetes
Diabetologia, Suppl. to 9 : 356-363, 1973

36. MEHNERT H. :
Probleme der modernen Diabetestherapie
Fortschr. Med. 88, 43, 1970
37. MEHNERT H. :
Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit oralen
Antidiabetika
Dtsch. Ärztebl. 61, 2553, 1964
38. MEHNERT H. :
Insulintherapie des Diabetes mellitus
Dtsch. Med. Wschr. 91, 1037, 1966
39. MEHNERT H., FÖRSTER H. :
Stoffwechselkrankheiten
Verlag G. Thieme, Stuttgart, 1970
40. MEHNERT H., SCHÖFFLING K. :
Diabetologie in Klinik und Praxis
Verlag G. Thieme, Stuttgart, 1974
41. MORGAN P. R., LAZAROW A. :
Immunoassay of Insulin: Two Antibody System
Diabetes 12, 115, 1963
42. NINNI M., CASTELLATA L. :
Valutazione di una nuova Sulfonilurea;
la Glipizide, nel Trattamento del Diabete Mellito
(Evaluation of a New Sulphonylurea, Glipizide in
Diabetes Mellitus Treatment).
Min. Med. 64 : 3725-3731, 1973

43. DELZ D., FROESCH E. R. :
Effect of Intravenously Administration of Sulfonylurea
on the Carbohydrate an Fat Metabolism of the Rat
Verlag Dubach, Basel, 1970
44. PARODI F.A. :
Un Nuovo Natidiabetico Orale, la Glidiazinamide o
K 4024).
Min. Osp. 13 : 238-242, 1971
45. PEDRAZZI F., PISANI-CERETTI A., LOSI S., BOMMARTINI F.,
ARTINI D., EMANUELI A. :
Evaluation in Hospitalized Subjects of a New Hypoglycaemic
Sulfonylurea. Glydiazinamide
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 21 : 220-225, 1971
46. PERSSON G. :
Clinical Study with Glipizide, a New Oral Antidiabetic
Drug
Diabetologia, Suppl. to 9 : 348-350, 1973
47. PISANI-CERETTI A., LOSI S., ORSINI G., EMANUELI A. :
A Controlled Study of the Hypoglycaemic and Insulintropic
Effect of Glipizide and Glibenclamide in Non-Diabetic
Human Subjects
Drug. Res. 25 : 675, 1975
48. RAPTIS S., PFEIFFER E. F. :
Sulfonylharnstoffe als orale Antidiabetika der ersten und
zweiten Generation
Therapiewoche 21, 578, 1971

49. SCHMIDT H. A. E., SCHOG M., SCHWEER K. H., WINKLER E. :
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics as Well as Metabolism
Following Orally and Intravenously Administered C 14-
Glipizide, a New Antidiabetic
Diabetologia, Suppl. to 9 : 320-330, 1973
50. VAILATI G., PAGANI G., MONTINI M., CAPUTO G., SACCHETTI G. :
Effect of Glipizide on an Double Meal Test in Diabetic
Patients.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22 : 1888-1889, 1972
51. WITTMANN P. :
Untersuchungen zum extrapankreatischen Wirkungsmechanismus
oraler Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe
Verlag H. Lang, Bern, 1974
52. WITTMANN P., HASLBECK M., BACHMANN W., MEHNERT H. :
Lactacidosen bei Diabetikern unter Biguanidbehandlung
Dtsch. Med. Wschr. 102 , 5, 1977
53. WOODROFFE F. J., DHARMAWANSA A. N. :
A Preliminary Report on a Clinical Study into the Effects
of Glipizide.
8th Annual Meeting of the European Association for the
Study of Diabetes, Madrid, 6.-8. Sept. 1972

Herrn Oberarzt Privatdozent Dr.M.Haslbeck danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für seine große Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Dank schulde ich auch Herrn Professor Dr.H.Mehnert, Chefarzt der III.Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing und Leiter der klinisch-experimentellen Abteilung der Forschergruppe Diabetes, der stets zu Hilfe und Gesprächen bereit war, für seine wertvollen Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 27.1.1950 wurde ich als Kind von Oskar Englhard und seiner Ehefrau Ruth Englhard in Neuburg an der Donau geboren. Nach dem Volksschulbesuch trat ich in das Neusprachlich-Naturwissenschaftliche Gymnasium der Armen Schwestern in München über, wo ich 1970 die Reifeprüfung ablegte. Im gleichen Jahr immatrikulierte ich mich an der Zahnmedizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität in München. Dort bestand ich 1971 das Vorphysikum und 1973 das Physikum. 1976 legte ich die Zahnärztliche Prüfung ab. Seit Mai 1976 übe ich meinen Beruf in einer Zahnarztpraxis in München aus.

